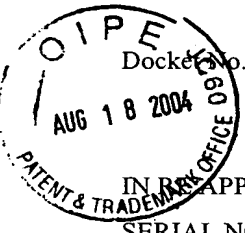


IFW



Docket No. 243772US2/tca

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Rainer K LIEDTKE

GAU: 3751

SERIAL NO: 10/686,586

EXAMINER:

FILED: October 17, 2003

FOR: PLASTER-TYPE CHIP SYSTEMS FOR THERMODYNAMIC CONTROL OF TOPICAL DERMAL AND TRANSDERMAL SYSTEMS

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e):

Application No.

Date Filed

☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

| <u>COUNTRY</u> | <u>APPLICATION NUMBER</u> | <u>MONTH/DAY/YEAR</u> |
|----------------|---------------------------|-----------------------|
| GERMANY | 102 49 853.9 | October 25, 2002 |

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
- ☐ (B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Marvin J. Spivak

Registration No. 24,913

Joseph A. Scafetta, Jr.
Registration No. 26, 803

Customer Number

22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

BEST AVAILABLE COPY

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

Aktenzeichen: 102 49 853.9

Anmeldetag: 25. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: Dr. Rainer K. L i e d t k e, 82031 Grünwald/DE

Bezeichnung: Pflasterartige Chip-Systeme zur thermodynamischen
Kontrolle topisch dermaler und transdermaler Systeme

IPC: A 61 C 15/44

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Juli 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang



Dr. Rainer K. Liedtke
c/o pharmed Holding GmbH

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft pflasterartige Chip-Systeme zur thermodynamischen Kontrolle topisch dermaler und transdermaler Systeme, insbesondere zur Verbesserung der Effizienz und Sicherheit topisch dermaler und transdermaler Therapien. Die Chip-Systeme stellen sichere technische Vorrichtungen dar, mit der verbesserte und neue therapeutische Anwendungen mit individueller Kontrolle möglich sind. Sie eröffnen zudem für zahlreiche passive dermale und transdermale Systeme die Erreichung einer höheren therapeutischen Effizienz, ohne daß in den bestehenden Aufbau solcher Systeme technisch eingegriffen werden muss.

15

20

25

30

Pflasterartige Chip-Systeme zur thermodynamischen Kontrolle topisch dermaler und transdermaler Systeme

Die Erfindung betrifft pflasterartige Chip-Systeme zur thermodynamischen Kontrolle topisch dermaler und transdermaler Systeme insbesondere zur Verbesserung der Effizienz und Sicherheit topisch dermaler und transdermaler Therapien.

Es ist bekannt ist, daß die Verabreichung von Arzneistoffen durch die Haut, eine sogenannte transdermale Therapie, bedeutsame Vorteile gegenüber anderen systemischen Verabreichungsrouten ermöglicht. Gegenwärtig gibt es bereits einige Stoffe, die transdermal therapeutisch angewendet werden. Dazu gehören Steroidhormone zur Hormonsubstitution, beispielsweise bei Wechseljahresbeschwerden sowie zur Kontrazeption, Nitroglycerin bei Angina Pectoris, Nikotin zur Raucherentwöhnung, Scopolamin bei Reisebeschwerden mit Vertigo, sowie das Schmerzmittel Fentanyl.

Die transdermale Passage dieser Agentien folgt den physikalischen Prinzipien einer passiven Diffusion, entsprechend den Ficks'schen Diffusionsgesetzen. Die Moleküle können das Hautepithel entweder transcellulär oder auch intercellulär durchdringen aber auch Wege über akzessorische Hautorgane, beispielsweise Haar-Follikel, nehmen. Die obere keratinhaltige Hautschicht, das Stratum corneum, stellt dabei eine wesentliche Barriere für die meisten Arzneistoffe dar. Wenn die Diffusion durch das Stratum corneum erreicht ist permeieren die Moleküle in die darunterliegende Dermis, und werden von den subcutanen Hautkapillaren absorbiert über die sie dann in den systemischen Kreislauf gelangen. (Karzel, K. & Liedtke, R.K, Mechanismen transkutaner Resorption, Arzneim.Forsch/ Drug Res. 11a (1989) 1487).

Nach Kligman (Drug Dev. Industr. Pharm. 9:521-560, 1983) ist auch Diffusion durch die Haut primär ein temperaturabhängiger Prozess, Daher sollte eine Erhöhung der Hauttemperatur den thermodynamischen Schub erhöhen. Hieraus ist zu erwarten, daß

5 Wärme eine transdermale Freisetzung verschiedener Arzneistoffe verstärkt, wobei dies physiologisch durch eine Steigerung der Hautpermeabilität, Erhöhung lokaler Flüssigkeitszirkulation, Steigerung der Permeabilität von Blutgefäßwänden und thermisch bedingter erhöhter Löslichkeit der Stoffe erzeugt wird. Untersuchungen von Rowell et al. (J. Appl. Physiol 28 (4) (1970) 415) zeigen, daß der kutane Blutfluss um eine Rate von 3 L/min/°C Anstieg der Körperkerntemperatur verstärkt wird. Eine externe Erwärmung kann einen bis zu 12fachen Anstieg der Hautdurchblutung induzieren. Eine lokale Erwärmung von Hautgewebe beeinflusst nicht signifikant die Körper-Kerntemperatur, resultiert aber in einem lokalen Anstieg des subkutanen Blutflusses.

15 Verschiedene Studien wurden unternommen um zu zeigen, daß eine Verstärkung des kutanen Blutflusses auf Wärmexposition signifikant die Pharmakokinetik transdermal verabreichter Stoffe ändert. Ergebnisse solcher Studien zeigen, daß eine externe Erwärmung die transdermale als auch subkutane Absorption verstärkt und dies in erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Stoffe resultiert. Beispielsweise wurde die Beziehung zwischen kutanem Blutfluss und transdermalen Absorption von Nitroglycerin in einer Studie gezeigt, bei der Nitroglycerin Pflaster auf dem Oberarm platziert wurden. Das Pflastergebiet wurde isoliert mit Infrarot erwärmt (Klemsdal et al., Eur. J. Clin Pharmacol 43 (1992) 625). Die Erwärmung verstärkte die lokale Blutperfusion und zur gleichen Zeit wurden die Nitroglycerin Konzentrationen im Plasma um das zwei- bis dreifache gesteigert. Einem lokalen Abkühlen der Pflasterstelle folgte ein Abfall der Plasmakonzentrationen von Nitroglycerin, was zeigte, daß der Vorgang reversibel ist. In einer anderen Studie bestimmten Gupta et al. (J. Pain Symptom Management, 7(3)Suppl:S17-S26, 1992) in-vitro den Effekt unterschiedlicher Temperatur auf den transdermalen Flux des Analgetikums Fentanyl (zwischen 32°C and 37°C). Über diesen Temperaturbereich verdoppelte sich in etwa die Flux-Rate. Basierend auf einem pharmakokinetischen Modell beruht so ein Anstieg hauptsächlich auf zwei Faktoren, beschleunigter Freisetzung von Fentanyl aus dem technischen Reservoir des Pflasters sowie gesteigerter Hautpermeabilität.

35 Aus den aufgeführten Beispielen ergibt sich somit, daß über lokale Wärmeanwendung transdermal pharmakodynamische Effekte auslösbar sind. Der primäre Mechanismus für dieses Phänomen scheinen die physiologisch wärme-induzierte lokale Gefässerweiterung und die Beschleunigung des lokalen Hautblutflusses.

Der Mechanismus umschließt dabei sowohl die Stoffpassage durch die Haut wie auch die Diffusion zwischen kutanem und subkutanem Gewebe sowie von dort in den systemischen Kreislauf. Die dabei bewirkten Anstiege der Plasmakonzentrationen einiger Stoffe weisen somit darauf hin, daß für geeignete Stoffe die Anwendung lokaler Wärme eine effektive Methode darstellen kann, eine transdermale Gabe steigern.

Eine transdermal geeignete Auslösung biologischer Effekte, insbesondere für therapeutische Zwecke, erfordert, daß die Stoffe, neben geeigneten physikochemischen Eigenschaften (Molekulargewicht, Löslichkeit), auch in geeignet kontrollierter Form freigesetzt werden. Dies ist aber mit den bisher bekannten Systemen noch nicht hinlänglich erreicht. Die derzeit eingesetzten Pflastersysteme sind sogenannte passive Diffusionssysteme. Der Transport der Stoffe in den systemischen Kreislauf beruht bei ihnen nur auf der Konzentrationsdifferenz zwischen Wirkstoffreservoir im Pflaster und Haut bzw. der zum Blut. Sie ermöglichen zwar eine kontinuierliche Stoff-Freigabe, aber erlauben keine individuell erforderlichen Änderungen und Anpassungen einer reproduzierbar kontrollierten Permeation. Bekannt sind daher auch Forschungen um technische Vorrichtungen in Transdermalsysteme zu integrieren, die den Stofftransport durch die Haut verstärken oder die Stoff-Freigabe aus dem System besser kontrollieren sollen. Dies beinhaltet sowohl chemische wie auch physikalische Massnahmen.

Zu den chemischen Massnahmen gehören sogenannte chemische Enhancer, Stoffe, die über direkte chemische Beeinflussung der Hautstruktur, die Haut besser durchgängig machen sollen. Weiterhin bekannt sind auch chemische Agentien, sogenannte Rubefacientia, mit denen die Haut topisch gereizt wird und diese hierüber reaktiv zu lokal vermehrter Durchblutung angeregt werden soll. Produkte mit Stoffen, die Wärmeempfindungen hervorrufen, sind teils als sogenannte topische „Rheumapflaster“ bekannt. Desweiteren sind auch chemische Massnahmen bekannt, bei denen über eine Auslösung von im Pflaster selbst enthaltenen chemischen Reagentien chemisch wärmerzeugende Reaktionen hervorgerufen werden, mit denen dann das Pflaster erwärmt wird. Diese vorgenannten Massnahmen sind zwar prinzipiell geeignet auch eine Stoff-Permeation zu erhöhen, sie sind aber weitestgehend unkontrolliert und beinhalten negative Verträglichkeitsaspekte für die Haut.

Bekannte physikalische Massnahmen sind solche mittels Elektrizität, beispielsweise

durch Iontophorese, sowie mittels Einsatz von Ultraschall oder auch magnetischer Vorrichtungen. Derzeit technisch am weitesten entwickelt sind die sogenannten iontophoretischen Systeme. Bei diesen erfolgt eine Wanderung ionisierter Moleküle durch ein tangential in der Haut verlaufendes elektrisches Feld. Das elektrische Feld wird dabei mittels einer Batterie zwischen zwei auseinanderliegenden Elektroden des Pflasters erzeugt. Diese Systeme sind aber technisch sehr aufwendig und sie ziehen zudem einige beträchtliche Probleme für die Hautverträglichkeit nach sich, die durch die direkte Einbeziehung der Haut als physisches Trägermedium für den erzeugten elektrischen Stromfluss bewirkt wird.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde die Effizienz und Sicherheit topisch dermaier und transdermaier Therapien zu verbessern.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß pflasterartige Chip-Systeme zur thermodynamischen Kontrolle topisch dermaier und transdermaier Systeme eingesetzt werden, wobei diese als ein pflasterartig gestaltetes Mehrkomponentensystem so zusammengesetzt sind, daß sie aus einer in einer gemeinsamen Trägermatrix befindlichen elektrischen Energiequelle, einem als Thermocontroller dienenden programmierbaren Mikroprozessor und einer Aktivierungsschaltung bestehen, diese ihrerseits technisch mit einer Vorrichtung verbunden sind, die elektrisch induzierte Wärme erzeugt, und das pflasterartige Chip-System insgesamt an einem topisch dermalen oder transdermalen System komplementär so angebracht werden kann, daß die erzeugten Wärmeprofile derart in die topisch dermalen oder transdermalen Systeme übertragen wird, daß diese in kontrollierter Form thermodynamisch aktiviert werden.

In einer weiteren Ausbildung der Erfindung erfolgt, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, eine Kontrolle der Wärmeprofile über vorgegebene Programme, wobei dies als open-loop Steuertechnik oder über eine durch Thermosensoren rückgekoppelte closed-loop Technik erfolgt.

In einer weiteren Ausbildung der Erfindung sind, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, in den pflasterartigen Chip-Systemen Vorrichtungen für Fernbedienungen und Fernsteuerungen enthalten, wobei die Ansteuerung physikalisch über Infrarot, Ultraschall, elektromagnetische Wellen oder Lasertechniken erfolgen kann.

5 In einer weiteren Ausbildung der Erfindung sind, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, die Matrices und technisch aktiven Bestandteile der pflasterartigen Chip-Systeme aus solchen Materialien zusammengesetzt, die mechanisch elastische oder plastische Eigenschaften besitzen, die optisch transparent oder opak sind, die elektrisch leitende oder magnetische Eigenschaften besitzen und die chemisch nicht-metallische natürliche oder synthetische Polymere oder metallische Materialien sind.

10 In einer weiteren Ausbildung der Erfindung werden, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, die direkt im Bereich der die Wärme erzeugenden Vorrichtung liegenden Regionen geometrisch in Form separater Flächen oder einzelner Punkte mit unterschiedlichen Temperaturen angesteuert.

15 In einer weiteren Ausbildung der Erfindung erfolgt, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, eine zusätzliche Implementierung einer aktiven Kühlvorrichtung in die die elektrisch Wärme erzeugende Vorrichtung.

20 In einer weiteren Ausbildung der Erfindung werden, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, die Chip-Systeme bei topisch dermalen oder transdermalen Systemen eingesetzt, die als Wirkstoffe Nitroglycerin, Fentanyl, Buprenorphin, Morphin, Hydromorphin, Lidocain, Indomethacin, Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam, Nikotin, Clonidin, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Norethisteron, Oxybutinin, Buspiron, Scopolamin, enthalten, einschließlich ihrer
25 chemischen Analoga, Derivate und Isomere sowie Salze als Einzelstoffe oder in Form von Kombinationen.

30 In einer weiteren Ausbildung der Erfindung werden, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, die pflasterartigen Chip-Systeme zur Erzeugung von Wärmeprofilen bei solchen topisch dermalen Systemen eingesetzt, die keine pharmakodynamisch aktiven Wirkstoffe enthalten.

35 In einer weiteren Ausbildung der Erfindung werden, um den praktischen Einsatz zu verbessern und auszuweiten, die pflasterartigen Chip-Systeme auch im Tierbereich eingesetzt.

Vorteile der Erfindung ergeben sich insbesondere dadurch, daß die beschriebenen pflasterartigen Chip-Systeme die Wirkstoffe eines passiven Transdermalsystems auch über länger vorgegebene Zeiträume sowohl reproduzierbar wie auch in vorgegebenen Dosen freisetzen können. Durch die Steuer- und Kontrollkomponenten erfolgt dabei eine programmierte und kontrollierte Beeinflussung der thermodynamischen Aktivitäten, des angekoppelten Freigabesystems.

In **Abbildung 1** ist diese Basischarakteristik schematisch dargestellt. Bei Auslösung zeitlich begrenzter induzierter Wärmepulse (graue Säulen) kommt es bei einem hierüber thermodynamisch aktivierten Transdermalsystem (Kurve a) reproduzierbar zu pulsartigen Erhöhungen der Stoff-Freisetzung und hieraus zu einer erhöhten Serumkonzentration des Stoffes $[C]$ über die Zeit $[t]$. Nach Ende der thermodynamischen Aktivierung fällt die Serumkurve wieder ab. Demgegenüber setzt ein rein diffusionsabhängiges passives System (Kurve b) ohne eine thermodynamische Aktivierung die in ihm enthaltenen Wirkstoffe nur entsprechend den bestehenden Konzentrationsdifferenzen frei, folgt somit den Charakteristiken einer kontinuierlichen Invasionskinetik 1. Ordnung.

Je nach Erfordernis und Anwendungsziel können die Kontrollelemente der Chip-Systeme entweder als Bedarfssysteme in einem open-loop Modus oder als über Thermosensoren rückkoppelnde Systeme (closed-loop) ausgestaltet sein. Durch die jeweilige Programmierung des Microprozessors lassen sich unterschiedliche Anwendungen ermöglichen. So können über die vorprogrammierten Zeit-Wärme-Profile die Freisetzungskinetiken physiologischen wie auch individuellen Bedingungen und Erfordernissen angepasst werden. Permeationen lassen sich beispielsweise in bestimmten Zeitintervallen in solcher Weise pulsen, daß sie besser den Gegebenheiten sogenannter circadianer Rhythmen folgen. Hierüber können aber auch adaptive Gegenreaktionen, z.B. bei Stoffen die Toleranzphänomene aufweisen, wie z.B. Nitroglycerin, verringert werden. Wie es **Abbildung 1** schematisch zeigt ist auch eine bedarfsweise akute individuelle Dosisanpassung möglich, z.B. bei einer klinisch rascher erforderlichen höheren Dosis eines Schmerzmittels. Durch Implementierung von Fernsteuerungselementen (remote control) in das pflasterartige Chip-system kann eine Dosisänderung ggfs. auch durch den Arzt oder Pflegepersonal elektronisch veranlasst werden.

Individualisierte Anpassungen der Arzneidosis erhöhen dabei sowohl die Lebensqualität der Patienten wie auch die Therapiesicherheit durch Verringerung unerwünschter Arzneiwirkungen. Geeignete Anwendungen sind beispielweise Schmerztherapien und Therapien im Bereich zentraler Stimmungsstörungen. Im Gegensatz zu iontophoretisch arbeitenden Transdermalsystemen kommt die Haut bei dem thermodynamisch aktivierten Chip-System weder mit elektrischen Teilen noch mit Stromflüssen in Berührung. Die Sicherheit und Verträglichkeit ist daher höher als die iontophoretischer Systeme. Die erforderlichen lokalen Temperaturdifferenzen zur thermodynamischen Aktivierung der angekoppelten Systeme betragen nur wenige Grad Celsius, sind daher sowohl lokal für die Haut wie auch den Gesamtorganismus unbedenklich.

Da die pflasterartigen Chip-Systeme als kontrollierter thermodynamischer Aktivator arbeiten ist ein Hauptgebiet auch ihre Kopplung mit bereits klinisch bestehenden passiven Transdermaltherapien. Sie können somit bereits bestehende Therapien optimieren indem sie diesen eine bessere Steuerbarkeit und individuelle Kontrolle eröffnen. Die Auslösung solcher transdermal intelligent kontrollierten Reaktionen zeigt daher gegenüber den Effekten passiver Transdermalsysteme signifikante Vorteile. Durch ihre pflasterartige Ausbildung und flexiblen Materialien und Komponenten lassen sich die Chip-Systeme dimensionsmässig komplementär an bestehende dermale oder transdermale Systeme anpassen und fixieren.

Ein technischer Vorteil ist, daß die Chip-Systeme mit üblichen Produktionsmitteln in größeren Mengen wirtschaftlich, exakt genormt sowie reproduzierbar gefertigt werden können sowie anwendungsbezogen variabel dimensioniert. Die technische Ausgestaltung erlaubt eine Produktion in erheblich unterschiedlichen Dimensionen bis hin zu Mikromaßstäben. Einsetzbar sind beispielsweise auch solche Produktionsformen, wie sie bei Drucktechniken oder im Bereich üblicher Mikroelektronik eingesetzt werden.

Ein technisch prinzipielles Beispiel der Erfindung, ohne es auf dieses Beispiel beschränken zu wollen, ist nachfolgend erläutert:

Abbildung 2 zeigt im schematischen Querschnitt den prinzipiellen Aufbau eines pflasterartigen Chip-Systems, bei dem sich in einer gemeinsamen Trägermatrix aus

M

flexiblem Polymer (1) ein externer zugänglicher Schalter zur Aktivierung (2), ggfs mit einem Display, eine Energiequelle (3) beispielsweise eine Lithiumbatterie und ein programmierbarer Mikroprozessor (4) als Thermocontroller bedingt. Diese Bestandteile sind direkt mit einer elektrisch Wärme erzeugenden Vorrichtung (5) verbunden. Diese kann beispielsweise eine gedruckte Metall-Dünnschichtschaltung sein. Die Gesamtdicke solcherart flexibler Chip-Systeme liegt dabei unter 1 mm.

Die Oberseite der Chip-Trägermatrix besitzt in diesem Beispiel eine dünne Abdeckschicht (6), die an ihrer Unterseite mit einem Rand aus thermoresistenter Adhesiv-Schicht (7) versehen ist. Diese dient der Fixierung des Chip-Systems an ein topisch dermales oder transdermales System mit dem das Chip-System gekoppelt wird und wobei diese Fixierung bei diesen auf deren der Haut abgewandten Oberseite erfolgt.

Abbildung 2 zeigt das pflasterartige Chip-System schematisch in Aufsicht. Der Aktivitätsschalter (2) ist gleichzeitig auch das technische Areal in dem eine remote control, beispielsweise für Infrarot Ansteuerung mit angebracht wird. Desweiteren sind hier Lage von Batterie (3) und Mikroprozessor (4) dargestellt. Im vorliegenden Falle ist die vom Mikroprozessor angesteuerte Wärmequelle eine elektrisch leitende Dünnschicht-Matrix mit einem vorgegebenen Muster von Wärmepunkten, die dabei einzeln angesteuert werden können. Wäreneaktiviert sind in diesem Beispiel die schwarz dargestellten Punkte der Matrix, die somit geometrisch in etwa eine kreisförmige Fläche darstellen, über die das vorgegebene thermische Programm ausgestrahlt wird. Diese Art Design hat den Vorteil, daß sich die zu erzeugenden Wärmeprofile geometrisch den technisch vorgegebenen Abmessungen der Freigabematrix eines schon bestehenden Transdermalsystems anpassen könne, ohne daß dazu die Gesamtkonfiguration spezifisch geändert werden muss. Dies erhöht somit die Einsatzbreite für ein Chip-System.

In **Abbildung 3** ist das gleiche System als Explosionsschema im Kontext mit einem anzukoppelnden passiven Transdermalsystem dargestellt. Bei dem passiven Transdermalsystem sind nur zwei Hauptkomponenten, die Backing Layer (8) sowie die der Haut zugewandte Freigabematrix für den Wirkstoff (9) dargestellt.

Das Chip-System wird mittels seiner Adhesivschicht (7) nur auf die Oberseite der Backing Layer des Transdermalsystems (8) aufgebracht. Dies greift somit nicht in die

vorbestehende technische Struktur des Transdermalsystems ein. Diese Anbringung kann reversibel oder irreversibel erfolgen.

Mit der Auslösung des Thermoprogramms im Chip-System wird die Wirkstoffmatrix des Transdermalsystems vom Chip-System her thermodynamisch aktiviert. Diese Aktivierung erfolgt durch die intakte Backing Layer des Transdermalsystems und das Transdermalsystem beginnt hierauf mit einer gegenüber seiner vorherigen passiven Diffusionsrate um einen thermodynamisch Aktivitätsfaktor gesteigerten Freisetzung von Wirkstoff aus seiner Wirkstoffmatrix.

13

Patentansprüche

1. Flexible Chip-Systeme zur thermodynamischen Aktivierung und Kontrolle dermalen und transdermalen Systeme, dadurch gekennzeichnet, daß pflasterartige Chip-Systeme zur thermodynamischen Kontrolle topisch dermalen und transdermalen Systeme eingesetzt werden, wobei diese als ein pflasterartig gestaltetes Mehrkomponentensystem so zusammengesetzt sind, daß sie aus einer in einer gemeinsamen Trägermatrix befindlichen elektrischen Energiequelle, einem als Thermocontroller dienenden programmierbaren Mikroprozessor und einer Aktivierungsschaltung bestehen, diese ihrerseits technisch direkt mit einer Vorrichtung verbunden sind die elektrisch induzierte Wärme erzeugt, und das pflasterartige Chipsystem insgesamt an einem topisch dermalen oder transdermalen System komplementär so angebracht werden kann, daß die erzeugten Wärmeprofile derart in die topisch dermalen oder transdermalen Systeme übertragen werden, daß diese in kontrollierter Form thermodynamisch aktiviert werden.
2. Vorrichtungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Kontrolle der induzierten Wärmeprofile über vorgegebene Programme, als open-loop Steuertechnik oder als durch Themosensoren rückgekoppelte closed-loop Technik erfolgt.
3. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß in den pflasterartigen Chip-Systemen Vorrichtungen für Fernbedienungen und Fernsteuerungen enthalten sind, wobei die Ansteuerung physikalisch über Infrarot, Ultraschall, elektromagnetische Wellen oder Lasertechniken erfolgen kann.
4. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrices und technisch aktiven Bestandteile der pflasterartigen Chip-Systeme aus solchen Materialien zusammengesetzt sind, die mechanisch elastische oder plastische Eigenschaften besitzen, die optisch transparent oder opak sind, die elektrisch leitende oder magnetische Eigenschaften besitzen und die chemisch nicht-metallische natürliche oder synthetische Polymere oder metallische Materialien sind.

5. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die im Bereich der die Wärme erzeugenden Vorrichtung liegenden Region geometrisch in als separate Flächen oder einzelne Punkte mit unterschiedlichen Temperaturen angesteuert werden.
- 5 6. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß eine zusätzliche Implementierung einer aktiven Kühlvorrichtung in die die elektrische Wärme erzeugende Vorrichtung vorliegt.
- 10 7. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die Chip-Systeme eingesetzt bei topisch dermalen oder transdermalen Systemen eingesetzt werden, die als Wirkstoffe Nitroglycerin, Fentanyl, Buprenorphin, Morphin, Hydromorphin, Lidocain, Indomethacin, Ibuprofen, Diclofenac, Piroxicam, Nikotin, Clonidin, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Norethisteron, Oxybutinin, Buspiron, Scopolamin, enthalten, einschließlich ihrer chemischen Analoga, Derivate und Isomere sowie Salze als Einzelstoffe oder in Form von Kombinationen.
- 15 8. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die pflasterartigen Chip-Systeme zur Erzeugung von Wärmeprofilen bei solchen topisch dermalen Systemen eingesetzt, die keine pharmakodynamisch aktiven Wirkstoffe enthalten.
- 20 9. Vorrichtungen nach vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß die pflasterartigen Chip-Systeme auch im Tierbereich eingesetzt werden.
- 25
- 30
- 35
- 40

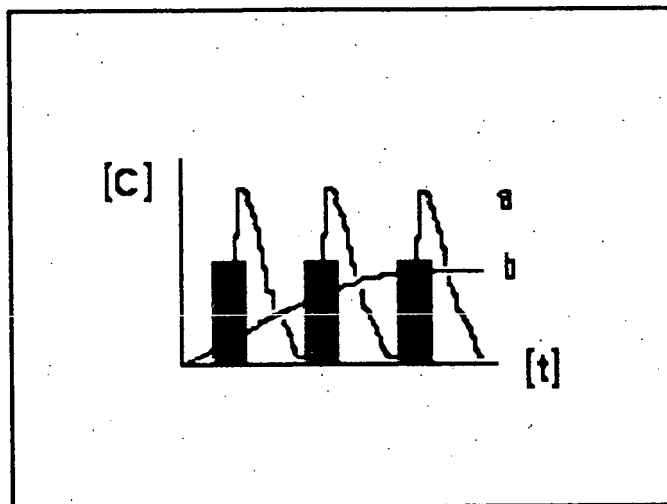


Abbildung 1

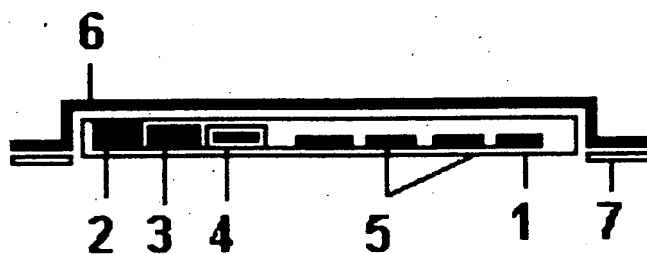


Abbildung 2

16

Dr Rainer K. Liedtke
c/o pharmed Holding GmbH

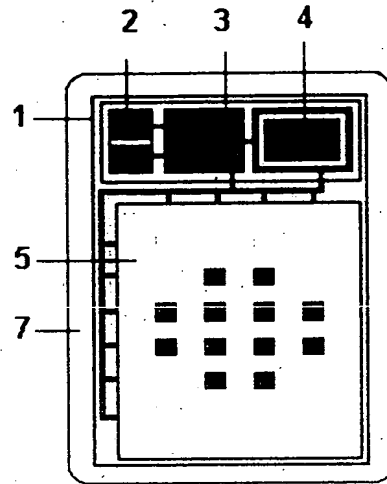


Abbildung 3

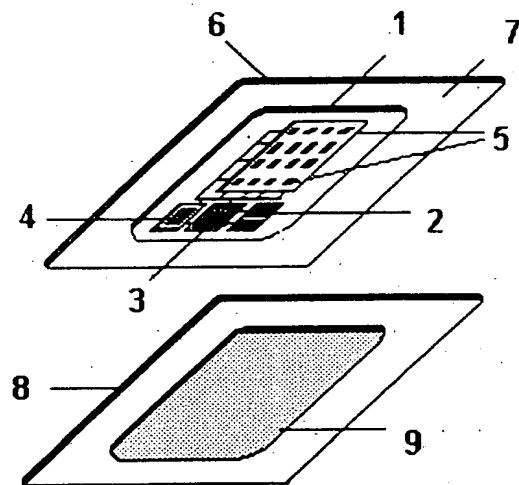


Abbildung 4